

Synthesis and antimicrobial activity of 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl) acetamido] cephalosporins

著者	Minamida Isao
内容記述	Thesis--University of Tsukuba, D.Sc.(B), no. 29, 1980. 3. 31
発行年	1980
URL	http://hdl.handle.net/2241/5935

氏 名 (本 籍)	みなみ だ いさお 南 田 勲 (京都府)
学 位 の 種 類	理 学 博 士
学 位 記 番 号	博 乙 第 29 号
学 位 授 与 年 月 日	昭和 55 年 3 月 31 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 5 条第 2 項該当
審 査 研 究 科	化学研究科
学 位 論 文 題 目	Synthesis and Antimicrobial Activity of 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)acetamido]cephalosporin (7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)アセタミド]セファロスポリン の合成と抗菌活性)
主 査	筑波大学教授 理学博士 大 饗 茂
副 査	筑波大学教授 理学博士 安 藤 亘
副 査	筑波大学教授 理学博士 表 美 守
副 査	筑波大学教授 理学博士 柿 沢 寛
副 査	筑波大学教授 理学博士 渋谷 達 明

論 文 の 要 旨

セファロスポリンC(CPC)は現在醗酵によって得られているが、そのままでは感染症の治療薬として必ずしもすぐれていない。そこでCPCから出発して新しい誘導体を合成して、十分な抗菌スペクトルと抗菌活性を有する半合成セファロスポリンを得る目的で種々の有望な抗菌性をもつ誘導体を合成し、それらを試験し最終的に臨床薬として役立つ抗性物質を見出す努力が幅広くなされている。この論文に記載されている研究もその一環のものであり、最終的に、既存のものにくらべ、抗菌スペクトルが一段と拡大され、抗菌活性も増強された7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)アセタミド]-セファロスポリンを見出すに至るまでの研究の経緯と、その間に合成された化合物の構造と活性との相関についての知見などが本論文に述べられている。

第1章には7位アシル基をもつセファロスポリンで α -活性水素が存在することが抗菌活性に有効であろうという考えから、7-(β -ケトアシルアミノ)セファロスポリンを合成し、それが既存の実用化されたセファロチン (CET) に勝る抗菌活性を示したことが述べられている。第2章には上記の化合物を更に化学修飾した3-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)チオ]メチル-7-[4-メチルチオ-3-オキソブチルアミノ]セフ-3-エム-4-カルボン酸の合成とすぐれた抗菌活性をもつことを見出すまでの実験と考察が述べられている。第3章には7位をまた

別の方法で化学修飾して合成した7-[2-(2-オキソ-4-チアゾリン-4-イル)アセタミド]セファロスポラン酸および7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)アセタミド]セファロスポラン酸の合成経路の実験的探索とそれらのすぐれた抗菌活性についてふれてある。第4章に述べられている研究は7-[2-(2-オキソ-4-チアゾリン-4-イル)アセタミド]セファロスポラン酸および7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)アセタミド]セファロスポラン酸の3位メチレン部分の化学修飾と、それらのすぐれた抗菌活性が述べられている。第5章には7一位にチアゾール環を有するセファロスポリンの合成とその抗菌性が述べられている。そしてチアゾール環を有する誘導体が特にすぐれた抗菌活性を有することと、その空間配置が役立つのではないかという推論も示唆されている。第6章にこれまで得られたいろんな知見にもとづいて、最終的に最もすぐれた抗菌活性を示す、しかも抗菌スペクトルの広い、官能基を有する複素環チオールにより3一位メチレンを化学修飾して得られた7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)アセタミド]セファロスポラン酸の誘導体の合成と最もすぐれた抗菌活性について述べられている。そして付記として、その結果臨床実験の候補に残り製品となり得る3-[[1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-テトラゾール-5-イル]チオ]メチルセファロスポリン誘導体選ばれて臨床的にすぐれていることが述べられている。

審 査 の 要 旨

比較的単純な構造の抗生物質として知られるセファロスポリン-Cといえどもかなり複雑な、しかも不安定な β -ラクタム構造を有していて、かなりの熟練した実験技術を有していないと、これを出発物質にして、いろんな化学反応を駆使して新規に化学修飾されたすぐれた抗菌性を有する数多い誘導体を作り出して行くことは出来ない。不安定な化合物を好収率で他の誘導体に変えて行くだけでも大変なことであるが、本論文に掲載されている薬理作用をテストした新しい誘導体の数だけでも百をはるかに越えており、これらは実際の実験で合成された新しい化合物の数分の1か、数10分の1の数であろう。7位にあるアシル基に α -活性水素をもつことが抗菌活性と何らかの関連があるのではないかという作業仮説を立てて、逐次種々の官能基と結合した誘導体を作っては抗菌活性をテストして行き最終的に7位のアシル基の α -メチレンが活性を有するチアゾール環を有し、3一位がテトラゾールチオメチル化されたものが最もすぐれたものであることを10年間の研究を通して見出して来ている。この努力と実験量、それからの体験から生れる実験的作業仮説、すべて実際の臨床試験にうまく結びついて始めて生かされてくる。意義深い研究である。その間に生れた多くの有機合成反応の開発も今後残って行くものであり、最終的に得られた新しい抗生物質は多くの人を病から救うことであろう。

よって、著者は理学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。